Aus der Chirurgischen Universitätsklinik Breslau
Direktor: Prof. Dr. K. H. Bauer

Über eine Familie mit gehäuftem Vorkommen von Karzinomen des Magen-Darmtrakts

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades in der gesamten Medizin
bei der Hohen Medizinischen Fakultät
der Schlesischen Friedrich-Wilhelm-Universität
zu Breslau.

Vorgelegt von
Walter Köberlein
approbierter Arzt

Breslau 1940

Druck: Schlesische Verlagsanstalt und Druckerei Karl Klossok K.-G., Breslau

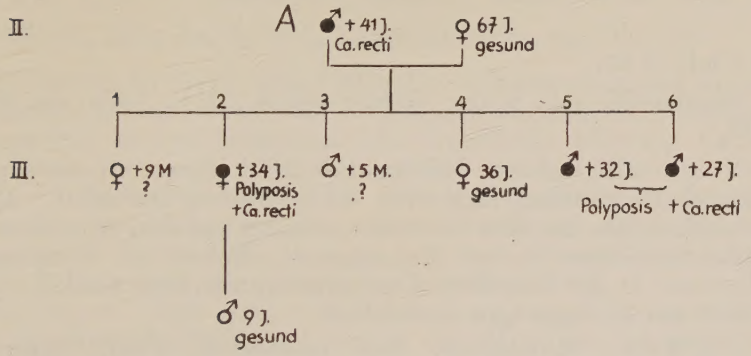
Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Breslau

Referent: Prof. Dr. Bauer
Dekan: Prof. Dr. Gottron

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Die Tatsache, daß in der Breslauer Chirurgischen Universitätsklinik vier Mitglieder einer Familie mit Rektumkarzinomen behandelt wurden, veranlaßte Herrn Oberarzt Dozent Dr. Blümel, mich mit einer wissenschaftlichen Durchforschung dieser Familie zu beauftragen. Es sollte festgestellt werden, inwieweit sich eine familiäre Disposition für maligne Neubildungen nachweisen läßt.

Die klinischen Beobachtungen sind folgende:



Fall 1 (A).

Friedrich K., Stellenbesitzer, 40 J., Aufn. am 31. 10. 1909.

Vorgeschichte: Früher nie ernstlich krank. Seit über einem Jahr Durchfälle, die sich gelegentlich besserten, aber immer wieder von neuem auftraten. Zeitweise Blut im Stuhl. Vor 3 Wochen Verschlimmerung des Zustandes; unter heftigsten Tenesmen ging immer nur wenig Stuhl, mit Blut und Eiter vermengt, ab. Seit 14 Tagen gar keinen Stuhlgang mehr, dafür ab und zu Aufstoßen. Kein Erbrechen.

Befund: Leib stark aufgetrieben, gespannt. In der linken Bauchhälfte starke Druckempfindlichkeit. Leberdämpfung nicht perkutierbar. Perkussionsschall im ganzen Abdomen, auch in den abhängigen Partien, tympanitisch. Von Zeit zu Zeit heftige Anfälle

von Leibschmerzen; dabei heben sich geblähte Darmschlingen durch die Bauchdecken ab: Darmsteifungen. Ein Tumor ist im Leib nicht zu tasten. Beim Katheterisieren fließt wenig gelbgefärbter, klarer Urin ab.

Rektal: 5 cm oberhalb der Analöffnung ein zapfenförmig ins Darmlumen hervorragender Tumor mit einer kraterförmigen, zerklüfteten, für die Fingerkuppe eingängigen Öffnung. Konsistenz hart. Tumor unverschieblich gegen die Unterlage. Umgebung hart. Am untersuchenden Finger ist Blut.

Diagnose: Carcinoma recti, etwa 1¼ Jahr bestehend. Seit 14 Tagen infolge Stenosierung Ileuserscheinungen.

Behandlung: Sofortige Anlegung eines Anus praeternaturalis am Querkolon. In der Bauchhöhle Ascites. Radikaloperation nicht möglich. Entlassen am 16. 11. 1909.

Nach Mitteilung des Standesamts vom 10. 3. 1938 am 31. 8. 1910 im Alter von 41 Jahren 5 Monaten verstorben.

Fall 2 (2).

Martha Pf., geb. Kluge, Tochter des A, 32 J., Aufn. am 28. 5. 1932.

Vorgeschichte: Nie ernstlich krank gewesen. Vor 10 Tagen plötzlich Verstopfung, nach einer Woche profuse Durchfälle; dabei lief schleimiges, mit Blut vermischtes Sekret aus dem After heraus. Dazu Schmerzen in der Magengegend, Ziehen im Unterbauch, Schmerzen in der Mastdarm-Kreuzgegend, zeitweise Koliken. Angeblich nur geringer Gewichtsverlust.

Befund: Mittelgroße, blaß aussehende Frau. Sonstiger körperlicher Befund o. B. Leib aufgetrieben. Graviditas Mens. VI—VII. Uterusstand etwas oberhalb des Nabels, kindlicher Kopf links, kleine Teile rechts.

Rektal: Oberhalb des Sphinkters zirkulärer, zerklüfteter Tumor von relativ weicher Konsistenz, scheinbar von der Hinterfläche ausgehend. Stellenweise macht die Geschwulst einen polypösen Eindruck. Probeexzision; es gelingt, mit dem Finger reichlich Material zu gewinnen. Danach erhebliche Blutung, die spontan steht. Wegen der Weichheit des Tumors wird auch an ein Sarkom gedacht. Histologisch: Polyposis recti mit karzinomatöser Entartung. Während der Untersuchung reichlich blutig-eitrige Sekretion aus dem Mastdarm.

Rektoskopie: Tumor beginnt in 5 cm Höhe und sitzt zirkulär. Nach Überwindung der anfänglich zirkulären Tumorpartie kann

man mit dem Rektoskop bis zu einer Höhe von 19 cm hinaufkommen. In diesem ganzen Bereich ähnliche polypöse Tumorknoten, die auf der Hinter- und Vorderwand des Rektums sitzen und z. T. größere Schleimhautbezirke freilassen. In 19 cm Höhe wird der Tumor anscheinend zirkulär, hat solideres Aussehen und verhindert das Vordringen des Rektoskops.

Diagnose: Polyposis + Ca. recti.

Vom 1. 6. bis 17. 6. 1932 verlegt nach der Universitäts-Frauenklinik zwecks Unterbrechung der Schwangerschaft.

Behandlung: Am 21. 6. 1932 Anlegung eines Anus praeternaturalis iliacus sinister. Radikaloperation nicht möglich. Kombinierte Radium-Röntgenbestrahlung. Entlassung am 16. 7. 1932.

Nach standesamtlicher Mitteilung vom 5. 3. 1938 am 27. 8. 1934 im Alter von 34 Jahren verstorben.

Fall 3 (5).

Willi K., Sohn des A, 32 J., Landwirt, Aufn. am 13. 5. 1937.

Vorgeschichte: Seit 3 Monaten Leibschmerzen und Kreuzschmerzen, die auf einen Fall vom Wagen zurückgeführt werden. Gelegentlich saures Aufstoßen. Oft Durchfälle, zeitweise harter Stuhlgang. Tenesmen. Mitunter größere Mengen Blut auf dem Stuhl. Aufgetriebener Leib. In letzter Zeit häufig kolikartige Schmerzen und Auftreibung im rechten Unterbauch. Beim Wasserlassen keine Beschwerden, dagegen seit einem Monat Druckgefühl in der Lebergegend. Gewichtsverlust angeblich 22 kg.

Befund: Leib stark aufgetrieben, gespannt. Suprapubisch eine Druckempfindlichkeit. Leber in der MCl.-Linie 3 Querfinger unter dem Rippenbogen, grobhöckerige Oberfläche. Rechter Unterbauch spontan und auf Druck schmerzhaft. Im linken Unterbauch ist eine stark gefüllte Darmschlinge zu tasten. Sakralwirbeldornen druckschmerzhaft. Inguinaldrüsen klein und hart.

Rektal: 5—6 cm oberhalb des Sphinkters eine ausgedehnte Aussaat klein- bis mittelgroßer knotiger Tumormassen tastbar, die teils zottenförmig, teils blumenkohlartig ringförmig der Rektalwand aufsitzen. Sphinkter etwas schlaff.

Rektoskopie: Dicht über dem Anus an der Ventralseite ausgedehnte Tumormassen in stark ulcerierter und teils entzündeter Schleimhaut. Bis zu einer Höhe von 10 cm sind an außerordentlich vielen Stellen Polypen, teils in kleinen Inseln, teils gestielt, teils zu mehreren nebeneinander nachweisbar. Das Instrument kann wegen starker Blutung nicht weiter eingeführt werden. Polypen

überall mit intakter Schleimhaut überzogen, bluten bei Berührung leicht. Probeexzision an mehreren Stellen: mikroskopisch teils hyperplastische Darmschleimhaut, teils ausgesprochenes Krebsparenchym mit unausgereiften Drüsenepithelien und unregelmäßig gebauten Drüsenschläuchen.

Röntgenologisch tumorförmige Stenose an der Rektum-Sigmagrenze, im ganzen Bereich der Ampulle kleine rundliche, dicht nebeneinandergesetzte Aufhellungen, dem Bilde einer Polyposis entsprechend. Bei Füllung von oben im Bereich des Colon irv. sehr starke Haustrierung mit unregelmäßiger Schleimhautzeichnung. Ebenso unregelmäßige kleinwabige Aufhellungen im ganzen Colon desc. bis zum Rektum.

Diagnose: Polyposis recti (et coli?) + Ca. recti.
Lebermetastasen.

Behandlung: K. lehnt den operativen Eingriff, auch die Anlegung eines Anus praeter, ab. Röntgentiefenbestrahlung. Am 10. 6. 1937 wird K. nach 6 Bestrahlungen mit geringer Besserung entlassen.

Laut standesamtlicher Mitteilung vom 10. 3. 1938 Exitus am 27. 7. 1937 im Alter von 32 Jahren.

Fall 4 (6).

Otto K., Sohn des A, 26 J., Landwirt, Aufn. am 12. 12. 1932.

Vor 5 Jahren ziehende Schmerzen im Leib, Leib oft stark aufgetrieben, Durchfälle, Tenesmen, Blut und Eiter im Stuhl. In der Medizinischen Universitätsklinik in Breslau wurde eine Polyposis des Rektums festgestellt.

Rektoskopischer Befund von 1927: Nur wenig über dem Analring eine Anzahl polypenartiger Wucherungen der Schleimhaut, die nach oben an Zahl ab-, an Größe zunehmen. 10 cm oberhalb ein großer Polyp, der dem Weiterschieben des Rektoskops Schwierigkeiten macht.

Es wurde seinerzeit Resektion des Rektums bis zum Sigmoid vorgeschlagen. K. lehnte damals die Operation ab und wurde nach dreimonatiger interner Behandlung mit geringer Besserung entlassen.

In der Zwischenzeit immer wieder Blut im Stuhl. Seit 4 Wochen wesentliche Verschlimmerung des Zustandes. Erhebliche Gewichtsabnahme, starker Blut- und Schleimabgang. Der Stuhl war dünn-

flüssig und lief dauernd zum After heraus. Aufgetriebener Leib, Erbrechen, stark beeinträchtigtes Allgemeinbefinden. Vor 5 Wochen wurden einige herausgetretene Mastdarmpolypen auswärts abgetragen.

Befund: Leib gespannt, Leber und Milz palpabel. In der Gegend des Coecums und Sigmoids Druckschmerz. Am Sigmoid ist eine deutliche Resistenz zu fühlen.

Rektal: Mehrere knotige Polypen, bis der höher eingeführte Finger auf einen Tumorkrater stößt, der unregelmäßige, wallartige Ränder besitzt, das Lumen konzentrisch einengt und beweglich ist.

Rektoskopie: In 10 cm Höhe ein das Lumen konzentrisch einengender polypöser Tumor. Unterhalb mehrere typische Polypen. Probeexzision: mikr. Verdacht auf Ca.

Diagnose: Polyposis et Ca. recti.

Behandlung: Am 16. 12. 1932 Versuch der Radikaloperation. Diese ist jedoch wegen festsitzender Metastasen in der Kreuzbeinwölbung nicht möglich. Metastasen: Adeno-Ca. Ascites. Anus praeternaturalis iliacus sinister. Kombinierte Radium-Röntgenbestrahlung. Entlassung am 7. 1. 1933 mit gut sitzender Pelotte.

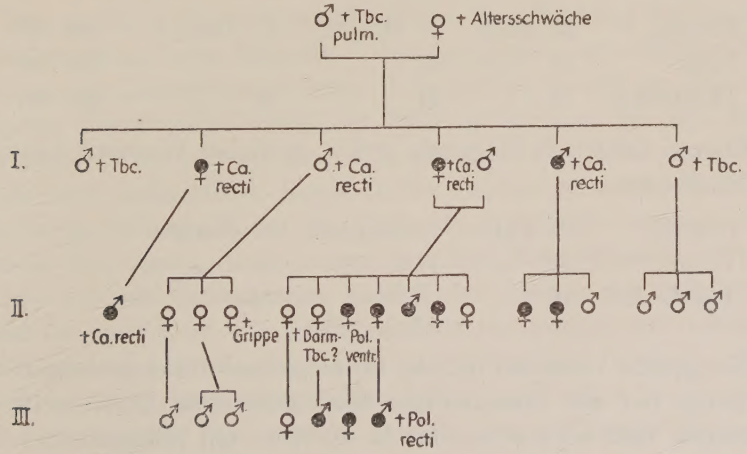
Nach Mitteilung des Standesamtes vom 10. 3. 1938 am 8. 5. 1933 im Alter von 27 Jahren verstorben.

Von den 6 Kindern eines an Rektumkarzinom verstorbenen Mannes sind also 3 an Polyposis recti erkrankt und später infolge krebsiger Entartung diesem Leiden erlegen. Bei der Gleichartigkeit des Krankheitsverlaufs ist es erstaunlich, daß alle 3 Kinder, wie übrigens auch der Vater, erst in einem Stadium der Erkrankung in die Klinik kamen, welches eine Radikaloperation nicht mehr gestattete. Es ist daher auch fraglich, ob der Vater (A) nicht auch eine Polyposis hatte. Dieses könnte man im Hinblick darauf, daß es sich bei der Polyposis um eine vererbbare Krankheit handelt, vielleicht annehmen. Andererseits sind in der Literatur zahlreiche Fälle von familiärem Vorkommen der Polyposis beschrieben worden, bei denen in aufeinanderfolgenden Generationen primäre und auf dem Boden einer Polyposis entstandene Rektumkarzinome in bunter Folge abwechselnd auftraten. Auch der palpatorische Befund spricht etwas dagegen. Auffallend ist in allen 4 Fällen das relativ jugendliche Alter von 27, 32, 34 und 40 Jahren. Von den

übrigen Kindern scheiden 1 und 3 aus der Betrachtung aus, da sie bereits im Alter von 9 bzw. 5 Monaten an unbekannter Ursache verstarben. Von den erwachsenen Geschwistern lebt nur noch eine Tochter (4). Sie ist kinderlos verheiratet, hatte keine Fehlgeburten und blieb bisher von allen Erscheinungen einer Polyposis frei. Eine kostenlose Untersuchung in der Klinik hat sie allerdings abgelehnt, was angesichts der indolenten Einstellung dieser Familie kaum verwunderlich ist. Leider hatte von den Polyposiskranken nur Martha Pf. (2) einen Sohn, der — vielleicht wegen seines jugendlichen Alters von 9 Jahren — bis jetzt keine Anhaltspunkte für das Bestehen einer Polyposis bietet. Die beiden Männer haben keine Nachkommen hinterlassen, so daß die weitere Vererbungsweise dieser Krankheit nicht zu verfolgen ist. Allerdings müßte später 4 und der Sohn von 2 weiter beobachtet werden; denn die Polyposis kann von Männern wie von Frauen weitervererbt werden.

Über die Polyposis intestini ist seit der Mitte des vorigen Jahrhunderts in der Literatur viel geschrieben worden. Darmpolypen bei mehreren Mitgliedern einer Familie beobachtete zuerst Barthélémy 1833. Die erste ausführliche Beschreibung der Polyposis findet sich bei Sklifasowski 1881 in seinem „Polyadenomata tractus intestinalis". Mit Cripps (1882) wurde zum ersten Male die Aufmerksamkeit auf das familiäre Auftreten dieser Krankheit gerichtet. Er sah multiple Darmpolypen bei 2 Geschwistern, einem Knaben, der seit seinem 9. Lebensjahre an Darmblutungen litt und der mit 11 Jahren zum ersten Male operiert wurde, und seiner 2 Jahre jüngeren Schwester. Bald darauf wurden in der Literatur Fälle beschrieben, bei denen 3 (Smith, 1887), später sogar 15 Fälle (Jüngling, 1928) von Polyposis intestinalis in einer Familie beobachtet wurden. Der erste, der das Bestehen einer Familiendisposition an Hand einer Zusammenstellung nachwies, war Paget. Er selbst erhielt unter 7 Fällen nur zweimal negative Angaben. In Deutschland beschrieb als erster Bardenheuer 1891 die Polyposis in seiner Abhandlung „Ein seltener Fall von multiplen Drüsenwucherungen der gesamten Dickdarm- und Rektalschleimhaut, neben Ca. recti".

Inzwischen wurde häufiger die Beobachtung gemacht, daß die von Polyposis Befallenen oft an einem Rektumkarzinom zugrunde gingen. Paget teilte mit, daß in 9 von ihm beobachteten Fällen sich aus Polypen ein Karzinom entwickelte. 1909 berichtete Döring auf dem Deutschen Chirurgenkongreß von einem 19jährigen Kranken, welcher eine ausgedehnte Polyposis und mehrere Krebsbildungen im Dickdarm aufwies, wobei besonders die Umbiegungsstellen des Colons befallen waren. Die Sektion ergab auf dem Boden dieser Polyposis nicht weniger als 5 Karzinome, und zwar 3 im Rektum und 2 an der Flexura hepatica. Die 20jährige Schwester hatte ebenfalls eine Polyposis, während Mutter und ein Onkel an einem Rektumkarzinom verstorben waren. Einen äußerst eindrucksvollen Bericht über 13 Fälle von Polyposis in einer Familie brachte 1928 Jüngling. Er wies an Hand eines Stammbaumes, den ich hier wiedergebe, nach, daß sich die Polyposis über 3 Generationen dominant vererbte. In der 1. Generation erkrankten 3 Geschwister an Polyposis und starben sämtlich an Rektumkarzinomen. (Bei I, 3 ergab die Sektion ein Ca. recti ohne Polyposis.) Alle drei vererbten die Polyposis auf ihre Kinder, so daß in den folgenden 2 Generationen weitere 10 Fälle mit Sicherheit nachgewiesen werden konnten. Hervorzuheben ist in der 2. Generation ein Fall von Polyposis ventriculi.



Mc Kenney untersuchte 1936 2 Familien mit Disposition für Polyposis. In der 1. Familie fand er, auf 3 Generationen verteilt, unter 13 untersuchten Personen 6 mit Polyposis. Es handelte sich um 4 Brüder und 2 Schwestern im Alter von 10, 16, 20, 21, 38 und 42 Jahren. Davon starben 2 mit 24 bzw. 44 Jahren an einem Rektumkarzinom, ein Bruder starb unter den Erscheinungen eines Ca. recti. Die 2. Familie wies unter 25 Fällen, auf 3 Generationen verteilt, 9 Personen mit Polyposis auf, 5 Brüder und 4 Schwestern im Alter von 2, 5, 9, 11, 11, 13, 21, 38 und 42 Jahren. 3 Geschwister starben mit 21, 29 und 44 Jahren an einem Ca. recti. Bei einigen wurde Besserung mit Röntgenstrahlen erzielt.

Statistische Untersuchungen über den Prozentsatz karzinomatöser Entartungen bei Polyposis stellten insbesondere Döring, Versé und Thorbecke an.

Döring	unter	50	Pers.	24×	karz.	Entartg.	= 46%
Versé	„	57	„	27×	„	„	= 47%
Thorbecke	„	80	„	39×	„	„	= 50%
Schöttler	„	108	„	52×	„	„	= 48%

Das Karzinom entwickelte sich hierbei am häufigsten im Rektum. Zugleich fiel auf, daß Männer ungleich häufiger an Polyposis litten als Frauen.

Döring	42	Fälle	25	Männer	17	Frauen	= 100 : 67
Versé	21	„	12	„	9	„	= 100 : 60
Thorbecke	74	„	44	„	30	„	= 100 : 68

Ebenso fand sich Polyposis + Ca. recti bei Männern häufiger als bei Frauen.

Döring	21	Fälle	14	Männer	7	Frauen
Versé	25	„	17	„	8	„
Thorbecke	10	„	6	„	4	„

Ein großes Verdienst um die histologischen Untersuchungen der Vorgänge bei der Umwandlung eines gutartigen Polypen in ein Karzinom fällt Schmieden zu. Er wies ein mikroskopisch er-

kennbares präkanzeröses Stadium nach und entdeckte, wie sich aus den typischen schmalen Polypenzellkernen allmählich bläschenförmige polymorphe, für Karzinomzellen charakteristische Zellkerne entwickelten. Die Faktoren, welche diesen histologischen Vorgang auslösten, konnten allerdings damals nicht eindeutig klargestellt werden.

Reichel weist 1926 darauf hin, daß für die Entwicklung einer Polyposis wie des Rektumkarzinoms die gleichen Grundbedingungen vorhanden sein müssen, da schon das vorwiegende Befallensein des Dickdarms und hier wieder der Lieblingssitz beider Krankheiten an den Umbiegungsstellen, der ganz besonders häufige Sitz an der Flexura sigmoidea und im Rektum dafür sprächen. Er kam zu dem Schluß, daß für die familiäre Entstehung der Polyposis und des Darmkarzinoms die hereditäre Disposition die größte Rolle spielt.

Schmieden und Westhues vertreten die Ansicht, daß die Polyposis ein konstitutionelles, vielleicht auch erblich bedingtes Leiden ist. Als auslösende Momente kommen entzündliche Prozesse und mechanische Einflüsse in Betracht, wofür die Lieblingslokalisation an den Flexuren und im Rektum spricht.

Fischer-Wasels glaubt, daß auch der Zeitpunkt, an dem eine Geschwulst zur Entwicklung kommt, erblich determiniert sein kann. Versé hält es für wahrscheinlich, daß unbekannte Stoffe, die bei normaler Körperbeschaffenheit keine Wirkung haben, bei besonders veranlagten Menschen diese bestimmten geweblichen Reaktionen des Entoderms auslösen. Jüngling glaubt an eine angeborene Überempfindlichkeit der Rektalschleimhaut für den Reiz des Darminhalts, welcher die Polyposis entstehen läßt.

Die heut maßgebliche, von K. H. Bauer vertretene Anschauung geht dahin, daß es sich bei der Polyposis intestinalis genau so wie bei dem Xeroderma pigmentosum und dem Neuroblastoma retinae um eine erbliche Präkanzerose handelt, bei welcher der ursächliche Erbfaktor nicht etwa den Krebs, sondern nur primär eine erbliche Schutzlosigkeit bewirkt. Damit ist zugleich erklärt, weshalb diese Krankheit trotz ihrer embryonalen Anlage nicht schon bei der Geburt vorhanden zu sein braucht, sondern erst später zur Entwick-

lung kommen kann. Die Prognose der Polyposis ist in jedem Falle wegen der Gefahr karzinomatöser Entartung ungünstig.

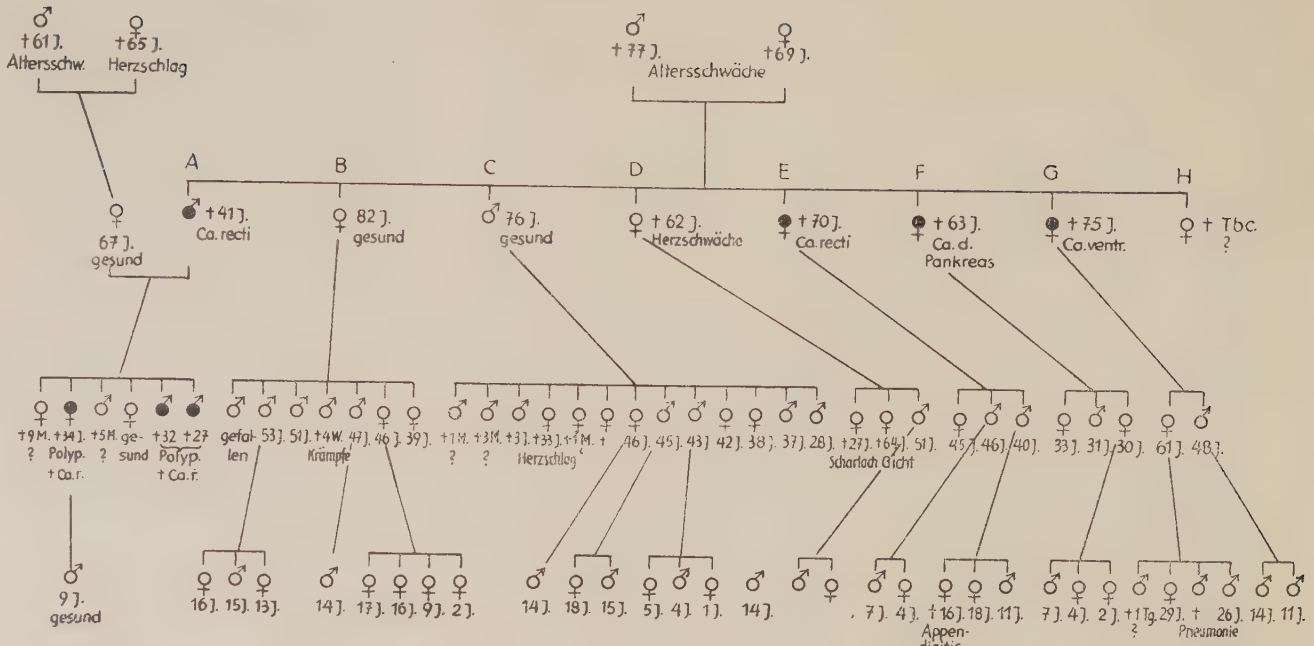
Ausgehend von unserem klinischen Material lag es nun nahe, in der Familie K. nach weiteren Fällen von Polyposis oder Rektumkarzinom zu forschen. Ich stellte zunächst einen Stammbaum auf und fand, daß A noch 7 Geschwister hatte, von denen 2 noch leben, während 5 verstorben sind.

II. Generation (siehe Stammbaum)

A. mit 41 J. † Ca. recti,
B. 82 J. lebt } beide bisher frei
C. 79 J. lebt } von Anhaltspunkten für ein Ca.,
D. mit 62 J. † Herzschwäche,
E. mit 70 J. † Ca. recti,
F. mit 63 J. † Ca. des Pankreas,
G. mit 75 J. † Ca. ventriculi, Lebermetastasen,
H. † Schwindsucht (?).

Wie aus dieser Übersicht zu ersehen ist, sind 3 weitere Geschwister des II, A. an Karzinomen verstorben. Wir verzeichnen also in dieser Generation bisher 4 Krebsfälle. 2 Geschwister leben noch, während als Todesursache für II, D. Herzschwäche, für II, H. Schwindsucht angegeben wird. Da von 8 Geschwistern demnach insgesamt 4 an Krebs verstorben sind, kann man auf das Bestehen einer erheblichen Krebsdisposition in dieser Familie schließen. Unter den zahlreichen Nachkommen sind in der 3. und 4. Generation bisher keine Krebserkrankungen aufgetreten mit Ausnahme der Kinder von II, A. (Fall 2—4), die bereits ausführlich beschrieben sind. Allerdings muß man berücksichtigen, daß die übrigen Nachkommen größtenteils noch verhältnismäßig jung sind. Man kann daher ein endgültiges Urteil, inwieweit auch bei diesen eine Krebsbelastung besteht, noch nicht abgeben.

Stammbaum der Familie K.



Auffallend ist der Sitz der Neubildungen. Alle Karzinome sind ausschließlich im Bereich des Magen-Darmtrakts mit seinen Anhangsdrüsen lokalisiert. Wir finden in der II. Generation zweimal Ca. recti, einmal Ca. ventriculi, einmal Ca. des Pankreas. Der Magen-Darmtrakt mit seinen Anhangsgebilden ist entwicklungsgeschichtlich eine Einheit. In der betrachteten Familie scheint das Verdauungssystem infolge erblicher Belastung irgendwie minderwertig und deshalb zu malignen Neubildungen besonders disponiert zu sein. Es liegt nahe anzunehmen, daß nicht durch einen Zufall sämtliche Geschwülste im Magen-Darmtrakt lokalisiert sind, sondern daß die Erbanlagen, welche bei A. als Ca. recti in Erscheinung traten und welche in Form der Polyposis auf dessen Nachkommen weiter vererbt wurden, sich bei den Geschwistern von A. als Karzinom des Magen-Darmtrakts geäußert haben.

Kurz hinweisen möchte ich noch auf das verschiedene Alter der Erkrankten. Während A. und seine Kinder in relativ jugendlichem Alter ihrem Leiden erlagen, wie es für das Krankheitsbild der Polyposis charakteristisch ist, traten die Karzinome bei den übrigen Familienmitgliedern erst in höherem Alter auf. Für diese Erscheinung, nämlich, daß eine ererbte Disposition erst in höherem Alter in Erscheinung tritt, ist, wie Fischer-Wasels annimmt, ein „Zeitfaktor" verantwortlich zu machen, der ebenfalls erblich bedingt sein kann. K. H. Bauer glaubt, daß dieser Zeitpunkt lediglich von äußeren Faktoren abhängig ist.

Wie die Krebsforschung ergeben hat, ist als eine der Ursachen für das Zustandekommen eines Karzinoms neben exogenen Faktoren in einer ganzen Anzahl von Beobachtungen eine hereditäre Disposition anzusehen. Es ist seit langem bekannt, daß es sogenannte Krebsfamilien, d. h. Familien mit gehäuftem Auftreten von bösartigen Geschwülsten, gibt. Diese interessante Erscheinung lenkte in den letzten 20 Jahren die Aufmerksamkeit der Forscher in steigendem Maße auf sich. Als Ergebnis der in dieser Richtung gehenden Forschungen kann man heute feststellen, daß dem erblichen Faktor bei der Krebsentwicklung eine erhebliche Bedeutung zukommt. Besonders Bayer wies 1935 darauf hin, daß man dem

hereditären Moment beim Karzinom eine weit höhere Bedeutung beimessen müsse als bisher. Bei seinen eigenen 48 Fällen erhielt er in 30 = 62 Prozent anamnestische Angaben über ein Karzinom in der Familie, in 13 Fällen unter diesen bestand ein gehäuftes Auftreten. Daraus schloß er, daß in diesen Fällen irgendeine Verbindung zwischen der Krebskrankheit der Vorfahren und der Krebsbereitschaft der Nachkommen bestehen müsse. Fischer-Wasels betonte, daß für die Entstehung der Krebskrankheit die Erblichkeit eine ganz wesentliche Rolle spielt, in einigen Fällen überhaupt als einziger ursächlicher Faktor in Frage komme. Auch aus Waaler's Zusammenstellung norwegischen Materials geht einwandfrei die Bedeutung der Erblichkeit für das Auftreten von bösartigen Geschwülsten beim Menschen hervor.

In der Tat dürfte nach dem heutigen Stande der Dinge kein Zweifel mehr darüber bestehen, daß insbesondere bei familiärem Auftreten der Krebskrankheit ein hereditäres Moment von entscheidender Bedeutung ist. Die alte Ribbert-Cohnheim'sche Theorie von der Wucherung überschüssiger, während der embryonalen Entwicklung unverbraucht liegengebliebener Gewebskeime oder traumatisch verlagerter Zellen vermag einen Aufschluß über die kausale Genese unreifer Geschwülste nicht zu geben. Dagegen spricht, daß ja nur in einem ganz geringen Prozentsatz der nachweisbaren Zellverlagerungen aus diesen ein Krebs entsteht und daß andererseits die Entwicklung von Karzinomen aus Zellen im normalen Gewebsverband durch wissenschaftlich erarbeitete Beweise feststeht. Fischer-Wasels' Anschauung geht dahin, daß für die Geschwulstentwicklung neben einer allgemeinen Disposition ein Lokalisationsfaktor, d. h. die erblich bedingte Neigung eines Organs zur Bildung der Geschwulstkeimanlage, ursächlich in Betracht kommt. Diese beiden Faktoren können unabhängig voneinander ererbt oder erworben sein. Außerdem soll ein Zeitfaktor, d. h. der Zeitpunkt, an dem der Körper in die Phase der allgemeinen Geschwulstdisposition eintritt, ebenfalls erblich festgelegt sein können. Virchow's Theorie von der Annahme chronischer Reize der verschiedensten Art erklärt allein ebensowenig die Ursache der Karzinomentwicklung; denn bei den meisten Menschen führen die-

selben Reize eben nicht zu der Entstehung einer bösartigen Neubildung. Wir müssen hier ebenfalls außer diesen exogenen Faktoren ein erbliches Moment annehmen. Wir wissen heute und Hintze wies besonders 1936 darauf hin, daß nicht der Krebs selbst, sondern nur die Anlage dazu vererbt wird. Nur bei Inzucht oder Belastung von beiden Eltern her besteht seiner Ansicht nach eine größere Wahrscheinlichkeit, an Krebs zu erkranken als bei der Durchschnittsbevölkerung. Die Geschwulstentwicklung sehen wir heute als Folge eines Zusammenwirkens exogener und endogener Faktoren an. Wahrscheinlich kann keiner dieser Faktoren allein einen Krebs erzeugen, sondern wir müssen annehmen, daß in den meisten Fällen beim Vorliegen eines ererbten konstitutionellen Moments äußere Einflüsse, aktivierende Reize, für das Manifestwerden der Erkrankung mitbestimmend sein können. Das Verhältnis zwischen dem konstitutionellen Faktor und dem exogenen Einfluß kann sich zwar nach jeder dieser beiden Richtungen hin verschieben, man kann aber sagen, daß sich ein familiäres Vorkommen einer Krankheit nicht aus exogenen Momenten allein erklären läßt, sondern in diesen Fällen muß ein erblicher Faktor vorherrschend sein. Die ererbte Disposition kann jedoch, wenn sie stark genug ist, auch in ganz vereinzelten Fällen ohne exogenen Insult alle Voraussetzungen für die Entstehung eines Karzinoms schaffen. Sicherlich liegen die Dinge so, daß bei starker angeborener Disposition schon physiologische Reize zur Geschwulstbildung führen können. K. H. Bauer glaubt, daß die Krebsvererbung nicht durch einen einzigen krebsspezifischen Erbfaktor zustande kommt, sondern er hält das Karzinom für das Produkt des Zusammenwirkens zahlreicher Erbanlagen. Dabei brauchen diese eine Krebsbereitschaft bedingenden Erbanlagen nicht eine Anlage zum Krebs selbst zu sein, sondern sie können beispielsweise auch in Form einer Anlage für irgendeine chemische oder physikalische Schutzlosigkeit, irgendeine Differenzierungs- oder Stoffwechselstörung in Erscheinung treten. Außerdem steht der Anlagenkomplex der Krebsvererbung unter dem bedeutenden Einfluß der Gesamterbmasse. Bauer hat darauf hingewiesen, daß es im Tierexperiment bei gleicher erblicher Belastung nicht allein auf die Krebsanlage selbst, sondern auch auf

das genotypische Milieu ankommt, mit welchem die Krebsanlage zusammentrifft. Es ist daher seiner Ansicht nach beim Menschen unmöglich, die Krebsanlage selbst exakt zu analysieren, weil es zahlreiche Faktoren sind, welche zusammenwirken müssen, wenn auf erblicher Grundlage ein Krebs entstehen soll. Von nicht zu unterschätzender Bedeutung sind die äußeren Faktoren; denn wie aus Bauer's Tierversuchen zur Krebserzeugung hervorgeht, ist die Zahl der krebserzeugenden Stoffe heute schon sehr groß. Das Krebsgeschehen ist, wie es Bauer selbst ausdrückt, „nur die Resultante eines Kräfteparallelogramms, dessen einer Schenkel die Kräfte der inneren Veranlagung, dessen anderer Schenkel die äußeren Einwirkungen darstellt". Es gibt zwar extrem gelagerte Fälle, in denen eine reingezüchtete starke Krebsanlage oder maximal wirksame Schädigungen für die Krebsentstehung allein verantwortlich zu machen sind, aber in der Mehrzahl der Fälle handelt es sich mit Sicherheit um ein Wechselspiel zwischen erblichen Anlagen und äußeren Einflüssen.

Zahlreiche Beispiele aus der Literatur sprechen dafür, daß in den Familien mit gehäuftem Vorkommen von Karzinomen im Vordergrunde eine ererbte Krebsbereitschaft steht. Luecke und Zahn konnten unter 1685 Karzinomfällen 177 = 10,5 Prozent erblich bedingte herausfinden. Butlin stellte unter 210 Fällen 68 mal Krebs in der Familie der Erkrankten fest. Nach Pagets Beobachtungen läßt sich eine Erblichkeit in einem Drittel der Fälle nachweisen. Broca verfolgte eine familiäre Disposition für Karzinome durch 4 Generationen hindurch.

Eine der Schwierigkeiten für den Nachweis einer vererbbaren Krebsbereitschaft besteht darin, daß in den meisten Fällen von Krebsfamilien phänotypisch nicht eine einfache dominante oder rezessive Vererbungsweise vorhanden ist. Einige Tumorformen wie z. B. Retinagliome oder Akustikustumoren vererben sich nachgewiesenermaßen dominant. Man muß daran denken, daß sich keineswegs jede ererbte Krebsanlage im Phänotypus durch Auftreten eines Karzinoms manifestiert, sondern daß nicht selten die von dem gesunden Elter übertragenen Eigenschaften bei einigen

Nachkommen oder sogar in einer ganzen Generation die Krebsbereitschaft nicht zur Entfaltung kommen lassen bzw. daß die von einem Elter vererbte Krebsbereitschaft allein zu schwach ist, um in der 2. Generation in Erscheinung zu treten. Hier bleibt die Krebsanlage also latent und gelangt vielleicht erst in der 3. Generation zum Durchbruch, wenn ein phänotypisch gesunder, aber mit latenter Krebsbereitschaft behafteter Ehepartner ebenfalls diese auf die 3. Generation vererbt und sich auf diese Weise die Krebsanlagen beider Eltern summieren, so daß sich dann im Zusammenwirken mit exogenen Faktoren Karzinome entwickeln können. Weitere Schwierigkeiten erwachsen der Erforschung des Erbganges beim Menschen in der geringen Kinderzahl, dem langsamen Generationswechsel und dem Hereinspielen äußerer Faktoren.

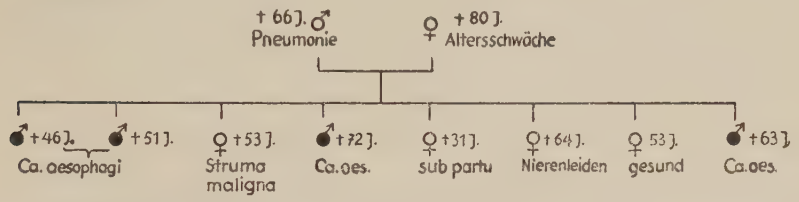
Aus den Fällen von gehäuftem Auftreten von Karzinomen selbst kann man erkennen, daß es verschiedene Formen der Krebsdisposition gibt.

1. Eine spezifische Organminderwertigkeit,

d. h. in mehreren Generationen wird immer dasselbe Organ von der Geschwulstbildung betroffen. Es wird berichtet, daß in der Familie Napoleons I. gehäuft Magenkrebs auftrat, dem nicht nur er selbst, sondern auch ein Bruder, zwei Schwestern und seine Mutter erlagen. Paget beschrieb multiple Uteruskarzinome in 3 Generationen. Auvray schildert einen Fall, wo eine Frau mit 70 Jahren, ihr Sohn mit 65 Jahren, ihr Enkel mit 54 Jahren an einem Ca. recti zugrunde gingen. Guarini beobachtete 2000 Krebsfälle und kam zu der Feststellung, daß in manchen Familien infolge prädisponierender Organschwäche immer ein und dasselbe Organ befallen war. Letulle weist auf die Mitteilungen Jayles hin, der unter 36 Krebsfamilien 16 fand, bei denen die Eigentümlichkeit bestand, daß sich das Karzinom immer in demselben Organ entwickelte und kommt ebenfalls zu dem Schluß, daß es sich hier um eine besondere Organdisposition handelt. Fischer-Wasels sah ein Mammakarzinom bei einer 32jährigen Frau, deren Mutter mit 44 Jahren, deren Großmutter mit 62 Jahren an einem

Ca. mammae gestorben waren. In einem von Schinz mitgeteilten Stammbaum kommt deutlich die Disposition einer Familie für Oesophaguskarzinome zum Ausdruck.

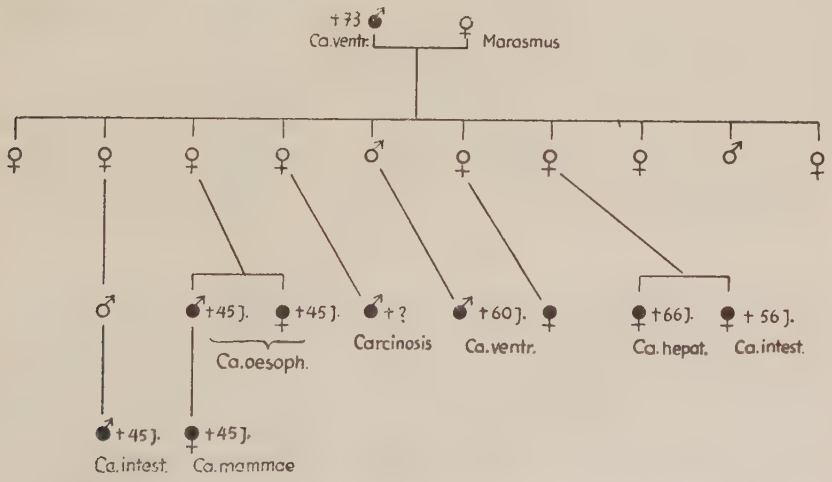
Familie K. E.



2. Eine Disposition eines Organsystems oder Organgebietes für maligne Neubildungen.

Als Beispiel für diese Form der Krebsdisposition führe ich in erster Linie die von mir betrachtete Familie K. an, bei deren Durchforschung sich eine ausgesprochene Krebsdisposition den Magen-Darmtrakts herausgestellt hat. Einen hierher gehörigen Fall bringt Schinz in seinem „Krebs und Vererbung beim Menschen".

Stammbaum Cholewa



Es handelt sich hier unzweifelhaft um eine familiäre Häufung von Karzinomen. Wenn wir die Lokalisation betrachten, so fällt

auf, daß nahezu bei allen Erkrankten die Geschwulst im Bereich des Magen-Darmtrakts sitzt. Letulle berichtet einen Fall, in welchem die Mutter, drei von den sieben Kindern und zwei Enkel an Karzinomen des Genitaltrakts gestorben sind. Auch Curtius veranschaulicht in einer Reihe von Stammtafeln das Vorkommen von Krebs bei Verwandten und fand bei einigen, daß das gleiche Organsystem befallen war.

3. Eine allgemeine Krebsdisposition.

Eine allgemeine Krebsbereitschaft äußert sich darin, daß die Nachkommen nicht dasselbe Karzinom wie die Eltern bekommen, sondern irgendeinen Krebs mit anderer Lokalisation und histologischer Beschaffenheit. Broca berichtet, in einer Familie mit 26 Personen seien in 4 Generationen 16 an einem Karzinom erkrankt, wobei in wechselnder Weise Brust, Leber und Magen befallen waren. Körbler brachte einen Fall, wo beide Eltern an Karzinomen verstarben, der Vater mit 63 Jahren an einem Ca. hepatis, die Mutter mit 52 Jahren an einem Ca. mammae. Von den mit dieser schwersten Form der Krebsbelastung behafteten, d. h. von beiden Eltern her belasteten Nachkommen erkrankten sämtliche 3 Kinder, das erste mit 36 Jahren an einem Ca. uteri, das zweite mit 52 Jahren an einem Ca. cutis, das dritte mit 32 Jahren an einem Ca. hepatis. — Für diese Form der Krebsveranlagung ist also das gehäufte Vorkommen von Karzinomen verschiedener Organlokalisation und Histogenese in ein und derselben Familie charakteristisch.

Zusammenfassend ist also festzustellen, daß in der von mir betrachteten Familie eine Erbanlage für maligne Neubildungen im Magen-Darmtrakt besteht, die in dem Auftreten von Karzinomen im Bereich des Magen-Darmkanals zum Ausdruck kommt. Interessant dabei ist, daß die Erbanlage in einem Falle, in welchem sich das Karzinom im Rektum lokalisiert hat, als Polyposis recti mit folgender maligner Entartung auf die Nachkommen weitergegeben wird.

Literatur

Auvray. A propos de l'hérédité du cancer. Bull. de l'acad. de méd. de Paris XCVII, Heft 13, 420—423 (1927). Zentralbl. f. Chir. 1928, Nr. 5, 294

— A propos de l'hérédité du cancer. Bull. de l'acad. de méd. de Paris XCVII, Heft 14, 441—442 (1927). Zentralbl. f. Chir. 1927, Nr. 48, 3061.

Bauer, K. H. Fortschritte der experimentellen Krebsforschung. 1. Hauptvortrag am 31. 3. 1937 auf der 61. Tagung der Deutsch. Ges. f. Chir. Arch. f. klin. Ch. 1937, 123. Kongreßband.

Bayer. Studie zur Anamnese Krebskranker mit besonderer Berücksichtigung hereditärer Faktoren. Mschr. Krebsbek. 3, 201—205 (1935).

Borst. Die Lehre von den Geschwülsten. Verlag von J. F. Bergmann, Wiesbaden. 1902.

Cripps. Two cases of disseminated polypes of the rectum. Transact. of the path. Soc. London, 1882, Bd. 33.

Curtius. Erbliche Organminderwertigkeit und Krebsentstehung. Mschr. Krebsbek. 3, 161/171 (1935).

Doering. Die Polyposis intestini und ihre Beziehung zur carcinomatösen Degeneration. Arch. f. klin. Ch. Bd. 83, 194 (1907).

Fischer-Wasels. Die Vererbung der Krebskrankheit. Schriften zur Erblehre und Rassenhygiene, 1935.

Guarini. A proposito dell' eredità del cancro. Riforma med. 1927 no 22. Z. f. Ch. 1927, Nr. 48, 3062.

Hintze. Krebs: Anlage und Vererbung. 60. Tagung der Deutsch. Ges. f. Chir. Berlin, Sitzung vom 15.—18. 4. 1936. Zentralorg. f. d. ges. Chir. u. Grenzgebiete 77, 325 ff.

Jüngling. Polyposis intestini. v. Brun's Beitr. 1928, Bd. 143, 476.

Körbler. Z. f. Krebsforschg. 40, 271 (1934).

— Zur Frage der Vererbung und der Kontagiosität bei Krebs. Z. f. Krebsforschg. 47, 84 (1938).

Letulle. Les familles à cancer. Presse méd. no 76, 1924, Sept. 20. Z. f. Ch. 1925, Nr. 8, 422.

Luecke-Zahn. Chirurgie der Geschwülste I, 1896.

Mc Kenney. Multiple Polyposis d. Colon. Der familiäre Faktor und die Neigung zu bösartiger Entartung. J. americ. med. Assoc. 107. Nr. 23 (1936). Z. f. Ch. 1937, Nr. 33, 1961.

Paget. Path. Soc. of London 1893 (Diskussion zu Dalton). Lancet 1893, 1.

Reichel. Darmpolypen und Darmkarzinom. Ein Beitrag zur Krebsfrage. Arch. f. klin. Ch. 1926, Bd. 141, H. 4.

Schinz. Krebs und Vererbung beim Menschen. D. Zeitschr. f. Ch. 247, 728 (1936).

Schmieden. Präkanzeröse Erkrankungen des Darms, insbesondere Polyposis. Arch. f. klin. Ch. 1926, Bd. 142, 512.

Schmieden und Westhues. Zur Klinik und Pathologie der Dickdarmpolypen und deren klin. u. pathol.-anat. Beziehungen zum Dickdarmkarzinom. D. Z. f. Ch. 1927, Bd. 202.

Schöttler. Über Polyposis intestinalis adenomatosa und ihre Beziehung zum Karzinom. Diss. Göttingen, 1923.

Smith. Three cases of multiple polypi of the lower Bowel occuring in one family. St. Bartholomews hosp. reports 1887.

Thorbecke. Über das familiäre Auftreten von Darmpolypen. D. Z. f. Ch. 1914, Bd. 126, 553.

Waaler. Über die Erblichkeitsverhältnisse des Krebses auf Grund des vom norwegischen Krebskomitee gesammelten Materials. Norsk. Mag. Laegevidensk 92, 557—592 (1931). Zentralorg. f. ges. Ch. 58, 807.

Lebenslauf

Am 20. Februar 1915 wurde ich, Walter Hermann Willy Köberlein als Sohn des verstorbenen Verwaltungsinspektors Robert Köberlein und seiner Ehefrau Pauline, geb. Kirchner, in Glatz geboren. Nach dreijährigem Volksschulbesuch ging ich von Ostern 1924 bis Michaelis 1925 auf das Gymnasium in Glatz, von Michaelis 1925 bis Ostern 1933 auf das Gymnasium in Schweidnitz, wo ich am 10. März 1933 die Reifeprüfung ablegte. Ich studierte elf Semester Medizin an der Schlesischen Friedrich-Wilhelm-Universität zu Breslau und bestand am 12. Dezember 1938 das Medizinische Staatsexamen. Vom 31. Dezember 1938 bis 30. April 1939 war ich an der Chirurgischen Universitätsklinik, vom 1. Mai 1939 bis 30. September 1939 an der Universitäts-Kinderklinik Breslau als Medizinalpraktikant tätig. Meine Approbation erhielt ich am 1. September 1939. Seit dem 1. Oktober 1939 bin ich Volontär-Assistent an der Landesfrauenklinik Breslau.